

基于动态共价键的多糖水凝胶在药物递送及组织修复中的应用研究进展

叶凡¹, 李思宇¹, 张运², 党云洁^{1*}, 杜青^{1*} (1.河北医科大学药学院药剂学教研室, 石家庄 050017; 2.中国医学科学院药用植物研究所, 北京 100193)

摘要: 水凝胶具有良好的生物相容性和生物降解性, 广泛应用于药物递送、伤口敷料和组织工程等生物医学领域。按照材料来源可分为合成材料水凝胶和天然材料水凝胶, 其中天然多糖水凝胶不仅可以作为材料应用, 还具有独特的药理活性和较好的机械性能, 逐渐成为首选材料。动态共价键水凝胶由于其结构灵活性、自愈性能和环境响应性备受关注。本文对采用动态键方式的天然多糖水凝胶体系进行归类 and 总结, 并对该类水凝胶在药物递送以及组织修复方面的研究现状进行概述, 以期新型多糖水凝胶的临床应用提供借鉴。

关键词: 水凝胶; 多糖; 动态共价键; 药物递送

中图分类号: R941 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)21-3047-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223433

引用本文: 叶凡, 李思宇, 张运, 等. 基于动态共价键的多糖水凝胶在药物递送及组织修复中的应用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(21): 3047-3052.

Research Progress of Application of Polysaccharide Hydrogel Based on Dynamic Covalent Bond in Drug Delivery and Tissue Repair

YE Fan¹, LI Siyu¹, ZHANG Yun², DANG Yunjie^{1*}, DU Qing^{1*} (1.Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2.Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China)

ABSTRACT: Hydrogels are widely used in biomedical fields such as drug delivery, wound dressings and tissue engineering because of their good biocompatibility and biodegradability. According to the source of material, it can be divided into synthetic material hydrogel and natural material hydrogel. Natural polysaccharide hydrogel not only can be used as material, but also has unique pharmacological activity and better mechanical properties, gradually become the preferred material. Dynamic covalent hydrogels have attracted much attention due to their structural flexibility, self healing performance and environmental responsiveness. In this paper, the dynamic bond mode natural polysaccharide hydrogel systems are classified and summarized, and the research status of the construction of this kind of hydrogel in drug delivery and tissue repair are summarized, to provide reference for the application of new polysaccharide hydrogels in clinical application.

KEYWORDS: hydrogel; polysaccharide; dynamic bond; drug delivery

水凝胶是由亲水性聚合物链通过各种键连接成网络而形成的^[1]。其结构可调, 合成方法灵活, 具有良好的理化性能, 与细胞外基质相似^[2], 为细胞生长提供与生理相似的环境, 实现各种细胞行为, 因此在药物递送、组织工程和伤口敷料等生物医学领域应用广泛。

多糖是常见的被用作水凝胶材料的天然聚合物, 既有形成超分子网络的倾向, 还表现出了许多生物调节作用, 如细胞增殖和黏附、炎症和免疫反应^[3]。它们在相对分子质量和电荷方面表现出

很大的多样性, 并且在体内显示出优异的生物相容性。琼脂、海藻酸盐、角叉菜胶、纤维素、壳聚糖、甲壳素、透明质酸、果胶和淀粉等多糖现已广泛用于水凝胶材料的研究^[4]。

动态水凝胶是以动态共价键键合形成的水凝胶, 其不仅能在受到破坏后恢复自身形状, 自动愈合, 而且具有结构灵活性。目前, 研究者们通过修饰多糖, 如醛缩和、羧甲基化或接枝功能聚合物等方法, 引入动态交联键, 使得基于多糖的水凝胶由于其优异的自愈性、环境响应性、无毒

基金项目: 河北省教育厅引进留学人才项目(C20220345); 河北省自然科学基金生物医药联合基金培育项目(H20202066)

作者简介: 叶凡, 女, 硕士生 E-mail: spring2378@163.com *通信作者: 党云洁, 女, 博士, 讲师 E-mail: dangyunjie@hebmu.edu.cn
杜青, 女, 博士, 教授 E-mail: qingdu2002@sina.com

性, 以及良好的机械性能和生物相容性, 而更适合于生物医学应用^[5]。

本文系统性介绍了基于天然多糖基动态水凝胶的形成体系, 并讨论了关于多糖基动态水凝胶在药物递送和组织修复中的应用研究进展, 旨在为新型多糖基动态水凝胶的设计及临床应用提供参考。

1 基于动态化学键的天然多糖基水凝胶体系

1.1 多糖概述

多糖是一种天然的大分子聚合物, 通常由 10 多种单糖通过糖苷键连接组成, 分子量为数万至数百万, 主要来源于植物、动物、微生物和藻类^[6]。与蛋白质和核苷酸类似, 多糖是生命活动中必需的大分子, 参与细胞的各种生命活动。多糖的化学结构中有许多官能团, 如羟基、氨基和羧基^[7-8], 这些基团有助于多糖改性, 现在很多研究集中在改变多糖的化学结构或引入新的基团, 既可以提供反应基团位点, 又不影响活性^[9]。由于天然含量丰富, 加工成本低, 生物相容性、水溶性好, 具备多种生物活性等优点, 多糖已成为生物医学中最具吸引力和前景的生物材料之一^[10]。壳聚糖、硫酸软骨素、透明质酸、植物多糖是构建水凝胶的常用材料, 结构式见图 1。这些多糖不仅具有优异的性质, 如本身抗菌、抗氧化、免疫调节活性, 而且在载体构建过程中还赋予载体特殊的功能。

1.2 动态共价键水凝胶

水凝胶的交联方式主要分为物理交联和化学交联, 物理交联主要是以简单的聚合物混合形成, 主要依赖的是分子间的相互作用、范德华力等^[11]。由于物理交联的水凝胶力学性能太差, 稳定性不好, 大多数研究都聚焦于通过化学交联的方式去制备水凝胶。化学交联主要以聚合物形成共价键为主, 涉及一些化学反应, 例如: 迈克尔加成反应、希夫碱反应、硫醇和末端烯烃的光聚

合反应、自由基链生长光聚合反应, 以及叠氮化物和炔烃之间的偶极环加成反应等。

与可涂抹型的物理交联的水凝胶不同的是, 化学交联水凝胶一般是形状不可逆的, 为了扩大它的应用范围, 根据共价键交联方式将其分为 2 类: 静态键交联和动态键交联^[12]。静态键交联是聚合物之间通过不可逆化学反应形成了新的共价键, 此共价键比较稳定, 但是不具有可逆性, 在水凝胶受到破坏的时候, 断开的键面无法再重新组合形成原键, 也就是不具有自主修复的能力, 所以称他们为静态键; 动态键交联是聚合物之间通过可逆的化学反应形成了新的共价键^[13], 如动态亚胺键、苯硼酸酯键、酰胺键、二硫键等, 见图 2。这些动态键结合了非共价键的可逆性和共价键的稳定性, 当水凝胶受到外力断裂的时候, 断开的键面可以再重新组合形成共价键。很多研究基于此设计了基于动态共价键的水凝胶, 动态共价键赋予了水凝胶自愈合特性、可注射性、pH 敏感性、温度敏感性等特性^[14]。

近年来, 自修复水凝胶以及可注射水凝胶成为了研究热点, 越来越多的研究致力于通过修饰多糖材料制备自修复水凝胶。自修复水凝胶是一种新型的水凝胶, 作为伤口敷料受到破坏时, 水凝胶动态键在断裂区域中保持分离, 一旦受损表面彼此接触, 可逆的动态键就会重新形成, 因此受损区域可以自我修复^[15]; 在组织工程的应用中, 为了达到微创以及组织支架的目的, 水凝胶可以作为许多固体片段由注射器注入, 然后片段在目标位置聚结成完整的凝胶, 在注射和聚结过程中水凝胶内的环境保持稳定, 这可以维持嵌入细胞和药物的活性。在许多化学自愈和环境响应性水凝胶中, 希夫碱结构占自愈水凝胶所用动态化学键的很大比例^[16]。目前, 常见的氨基提供者是壳聚糖及其衍生物和各种酰胺改性的天然多

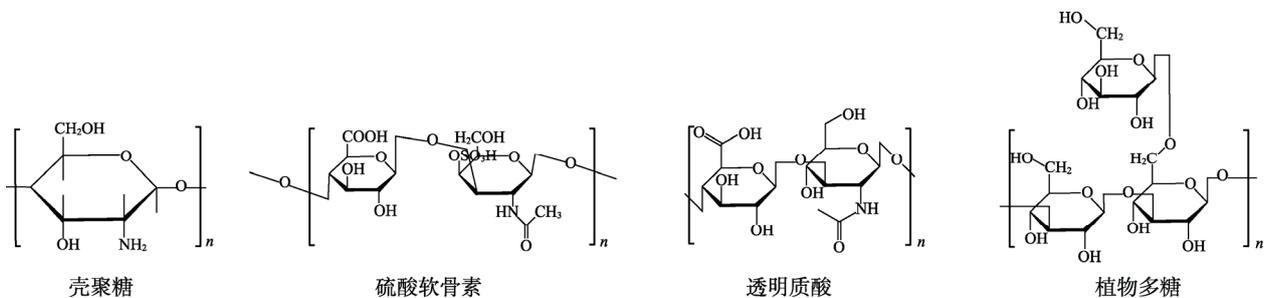


图 1 4 种常见多糖结构

Fig. 1 Structural of four common polysaccharides

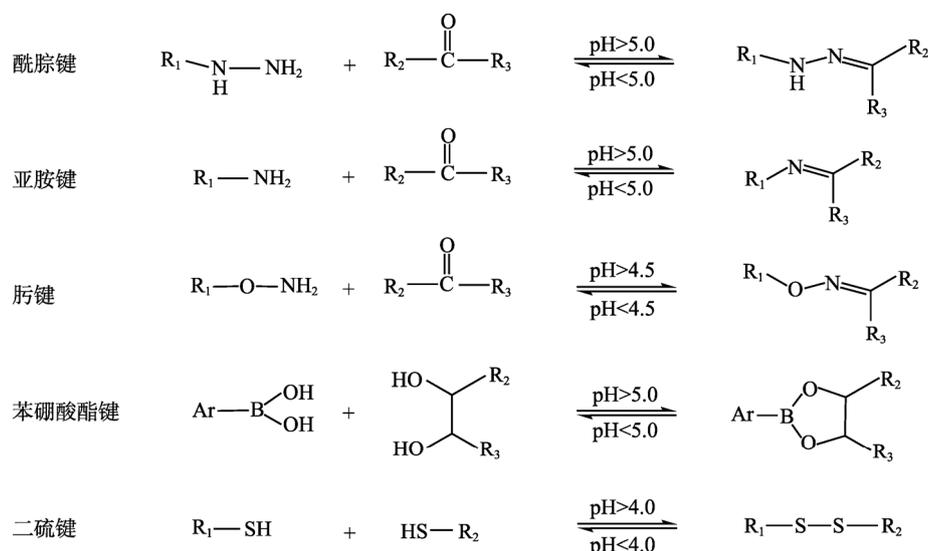


图2 常用动态化学键及其形成机制

Fig. 2 Common dynamic chemical bond and its formation mechanism

糖，常见的醛基提供者是苯甲醛基改性多糖和氧化多糖。但是氧化方式很容易造成聚合物的大量降解，并且对环境造成影响，所以需要一种新的优势策略对多糖进行修饰。

以多糖为材料的水凝胶研究主要集中在透明质酸、壳聚糖、硫酸软骨素和海洋多糖等多糖上，研究者们通过对其进行结构修饰后与辅助材料形成动态键以达到自愈合性、机械韧性和环境响应性等特点，从而形成动态键的多糖水凝胶体系，见表1^[17-21]。植物多糖属于植物中重要的一类生物聚合物^[22]，具有良好的药理活性，如促进伤口愈合、抗菌、抗肿瘤、抗纤维化等^[23]，是一种低毒、高效的生物反应调节剂^[24]。人参多糖、黄芪多糖、当归多糖等已广泛应用于临床。而且，植物多糖由于其药理活性和结构特点，能达到药辅合一的

目的，在生物输送系统、伤口敷料和其他生物材料方面具有巨大的潜力和应用前景。然而，在凝胶材料方面，对一些中草药多糖研究较少，基于此类中草药多糖的动态键水凝胶体系多以动态亚胺键为主，见表2^[25-27]。而且对于多糖的修饰主要是用高碘酸钠氧化，因此需要对多糖进行修饰探索，开发其他动态键的植物多糖水凝胶，从而得到本身具有药理活性的水凝胶材料。

2 动态共价键多糖水凝胶在药物递送及组织修复中的应用

2.1 药物递送

近年来，肿瘤已成为导致死亡的主要因素之一，其治疗策略包括化疗、手术、放疗、免疫治疗和基因治疗^[28]。化疗是肿瘤治疗最常见的选择，但在临床治疗中的应用受到缺乏靶向性、不良反

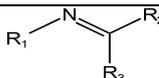
表1 基于动态键多糖水凝胶例子

Tab. 1 Example of polysaccharide hydrogels based on dynamic bond

化学键	结构式	多糖水凝胶材料	辅助材料	特点
酰肼键		氧化海藻酸钠	琼脂糖	水凝胶网络的互补性使凝胶具有优异的机械和抗疲劳性能，在酸性环境中具有极其稳定的性能，基于网络结构具有独特的热可逆转变性能和循环成形及可恢复的能力 ^[17]
亚胺键		N,O-羧甲基壳聚糖	氧化硫酸软骨素	水凝胶显示出优异的抗菌性能，具有原位可注射，自主愈合的能力，紧密地黏附在生物组织上，并显示出优异的体内止血性能 ^[18]
肟键		氧化葡聚糖	氨基氧封端的多孔f127	水凝胶具有出色的自愈合能力，还表现出优异的机械韧性，如拉伸、压缩和回收性能。用丝心蛋白包被后，打印的构建体显示出优异的细胞相容性并促进细胞增殖 ^[19]
苯硼酸酯键		苯硼酸接枝氧化葡聚糖	咖啡酸接枝ε-聚赖氨酸	水凝胶具有有效的抗感染、抗氧化和抗炎作用，实现了药物的时控释放，进一步促进了血管生成，加速伤口修复。这种新型糖肽水凝胶加速了慢性糖尿病伤口修复 ^[20]
二硫键		硫酸化透明质酸	无	通过二硫键自交联得到的水凝胶表现出优异的眼内相容性，维持了正常的血压，未观察到并发症。此水凝胶作为玻璃体替代品具有巨大的潜力 ^[21]

表 2 基于动态键的植物多糖的水凝胶体系

Tab. 2 System of plant polysaccharide hydrogel based on dynamic bond

化学键	结构式	多糖水凝胶材料	辅助材料	特点
亚胺键		氧化白芨多糖	壳聚糖	白芨多糖的协同作用对伤口感染中的常见病原体表现出优异的抗菌能力，具有更强的抗菌活性和调节伤口微环境 pH 值的能力，从而避免了许多抗菌药物治疗的不良后果，并创造了一个微酸性环境来加速伤口愈合的过程 ^[25]
		氧化蛇根黄芪和氧化黄芪多糖	N,O-羧甲基壳聚糖	水凝胶通过熔融挤出的 3D 打印机成功打印成 3 种不同形状的贴片，它具有适合药物输送系统应用的刚度、强度，具有良好的孔隙结构、膨胀速率和降解性能，有利于药物释放，并且表现出良好的细胞相容性 ^[26]
		氧化大黄多糖	胺化明胶	水凝胶在酸性溶液中的溶胀速率高于中性和碱性溶液，对骨髓间充质干细胞无毒，并具有一定的增殖作用 ^[27]

应和多药耐药性的限制^[29]。为了克服这些限制，研究者们开始关注局部药物递送系统，以减少抗肿瘤药物对正常组织的毒性并增强治疗效果。可注射的动态水凝胶由于不良反应少，易于给药，局部治疗和控制药物释放而引起了人们的极大兴趣。Liu 等^[30]主要利用酰肼和醛之间反应的交联策略，通过己二酸二酰肼偶联将酰肼基团引入丝胶蛋白，与醛功能修饰化的葡聚糖反应，形成一种携带抗肿瘤药物的水凝胶，由于动态化学键的存在，得到的水凝胶具有可注射的特性，载抗肿瘤药物后通过微创方法给药，将多柔比星(doxorubicin, DOX)递送到肿瘤内，此水凝胶可以维持 DOX 释放并保持肿瘤局部区域相对较高的 DOX 浓度，与单独 DOX 组相比，载 DOX 水凝胶组显著抑制了肿瘤生长，抑制率约为 50%，而且将小鼠的存活率提高了约 33%，表明该水凝胶可能可以作为体内有效治疗肿瘤的药物载体。

急性伤口一般有 2 种类型，第 1 种类型，伤口会分泌大量炎症因子，伤口表面呈酸性或中性，所以理想的水凝胶可以在酸性条件下缓慢释放抗炎药物达到抗伤口氧化应激的目的；第 2 种类型，伤口会出现细菌感染，伤口表面呈碱性，需要水凝胶在碱性条件下迅速释放抗菌药物以达到抗菌的目的。Ma 等^[31]基于白芨多糖(*Bletilla striata* polysaccharides, BSP)和多巴胺(dopamine, DA)的多种生物活性和良好的生物相容性，设计了羧甲基化的白芨多糖(CBSP)与儿茶酚基团修饰的 DA，制备了 DA/CBSP 复合系统。在体外释药过程中，水凝胶表现出了理想的 pH 响应性，在较低的 pH 缓冲溶液中，小檗碱失去电子，以不溶于水的季铵盐形式存在，并与 DA/CBSP 上的羧酸盐阴离子结合，通过较强的静电作用生成聚电解质络合物。水凝胶固有的 pH 响应性使得小檗碱在酸性溶液中的溶解度降低，并使小檗碱以更稳定和较慢的

速度从水凝胶中释放；在碱性环境中，小檗碱在水凝胶中释放较快，可以在细菌感染的伤口中更快地释放抗菌药物，持久的抗菌特性赋予了 DA/CBSP 水凝胶防止伤口感染、促进皮肤修复过程的关键能力。同时，儿茶酚基团又赋予水凝胶黏附性和抗氧化性，在伤口愈合方面显示了很大的应用潜力。

2.2 组织工程

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种缓慢进展的慢性退行性疾病，影响髋关节、膝盖、远端指骨和椎间关节。为了避免口服药物的不良反应以及避免手术，研究者们使用天然或由生物启发的聚合物合成水凝胶，来制备具有接近天然细胞外基质性质的支架，并使它们具有可注射性、微创的特点^[32]。

García-Fernández 等^[33]用氧化葡聚糖(oxidized-dextran, ODex)、明胶和透明质酸(hyaluronic acid, HA)通过动态亚胺键形成可注射和可生物降解的水凝胶，明胶的氨基和 ODex 的醛基之间形成动态亚胺键，由于材料和动态键的作用，水凝胶表现出了良好的力学性能，能在组织工程中起到支架的作用。将水凝胶中装载了 2 种不同的抗炎药(萘普生和地塞米松)进行体内实验，结果表明，与模型组相比，患有 OA 的新西兰兔注射空白水凝胶后，骨性关节炎程度较轻，载地塞米松水凝胶组的恢复效果在所有实验组中最好。从软骨保存和细胞外基质中 II 型胶原的表达情况来看，载药水凝胶组表现出较好的治疗效果。实验表明，将该水凝胶药物输送系统作为目前使用的 OA 治疗的替代方案，具有很大的潜力。

Shojarazavi 等^[34]开发了基于改性脱细胞软骨细胞外基质、海藻酸盐和丝素纳米纤维的动态可注射水凝胶。通过改变海藻酸盐和丝素纳米纤维浓度优化了水凝胶的机械性能。由于动态亚胺键

的作用,水凝胶具有较优异的力学性能,能模仿天然软骨环境,具有作为关节软骨缺陷的可注射支架的潜力。

2.3 伤口敷料

皮肤伤口的恢复是一个比较复杂的过程,包括止血、炎症、增殖、伤口重塑以及疤痕组织的形成几个阶段。皮肤组织完整性或功能障碍的破坏会大大降低患者的生活质量,尤其是一些慢性伤口(如感染伤口、腿部静脉溃疡和糖尿病足溃疡)^[35],是基本的医疗保健问题,大大增加了公众的经济负担。水凝胶以优异的伤口渗出物吸收性能、保湿能力和透氧性,已被广泛认为是极具优势的伤口敷料^[36]。但是,大多数水凝胶仍存在对伤口部位的黏附性和保留性差的问题,水凝胶材料的细胞再生特性、抗菌特性也是需要克服的问题。

Liang 等^[37]设计了一种双动态键交联光热水凝胶,通过 Fe、含儿茶酚和醛基团的原儿茶酚醛与季铵化壳聚糖之间的双动态键交联, pH 敏感的配位键和动态席夫碱键的双动态键使水凝胶具有出色的自主愈合能力、机械强度、组织黏附性和可注射性能,还能在酸性溶液的介入下实现按照不同需求进行无二次伤害换药的目的。此外,季铵化壳聚糖固有的抗菌性能和近红外辅助光热协同作用也提高了水凝胶的抗菌效率。大鼠皮肤全切模型和感染全层皮肤创面模型上的体内评价表明,水凝胶具有很高的创面闭合效率和伤口修复质量,该水凝胶在治疗细菌性感染创面方面有巨大的潜力。

在较强的酸性或碱性环境中,伤口愈合过程受到严重阻碍,适宜的微酸环境有助于抑制细菌的生长,增强成纤维细胞在体外的增殖,增加氧气的供应。Yang 等^[25]通过益生菌结合氧化修饰后的白芨多糖和壳聚糖设计了一种氧化白芨多糖-壳聚糖-益生菌水凝胶,其中,氧化白芨多糖的醛基与壳聚糖的氨基脱水缩合形成动态亚胺键,使得水凝胶的力学性能良好,作为敷料敷在伤口上更稳定且完整,有利于避免药物的速释和伤口的感染。同时,载有益生菌的水凝胶在伤口处创造了一个微酸性环境,具有更强的抗菌活性,从而避免了许多抗菌药物疗法的不良反应,以加速伤口愈合过程。其中白芨多糖也在一定程度上协同促进了伤口愈合。

深二度烧伤的特征是真皮组织受损,表皮中剩余的活干细胞很少,导致从相邻健康组织迁移的细胞缓慢再生烧伤组织。这种类型的烧伤伤口

在没有干预的情况下将无法愈合,并且通常会导致相邻结构的显著变形,再上皮化是伤口修复工程的主要方法。Deng 等^[38]开发设计了一种水凝胶,主要是用重组人胶原蛋白肽(RHC)在过量的 *N*-羧基琥珀酰亚胺(NHS)存在下通过 *N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺(EDC)与壳聚糖偶联,形成动态化学交联和水溶性偶联系统,他们首先评估了反应条件对偶联效率和压缩强度的影响,以确认 EDC 和 NHS 对反应效率的最佳浓度。在烧伤的 SD 大鼠模型来评估这些水凝胶的伤口愈合能力的实验中,水凝胶诱导更多的血管形成,从而加速伤口愈合,RHC-壳聚糖水凝胶显示出在烧伤治疗中的巨大潜力。

3 总结与展望

近几年,多糖基动态水凝胶的新兴特性引起了人们对该领域的广泛兴趣。尽管通过结构修饰已获得多种新型的动态水凝胶多糖材料,但是对于植物来源的多糖开发仍显不足。很多中草药含有丰富的多糖成分,具有良好生物黏附性,并且具有优异的药理活性,开发中药活性多糖作为动态水凝胶制备材料具有很高的价值和应用前景。此外,在制备动态水凝胶时,目前大多采用希夫碱反应,应该对其他合成反应进行改进,探索较为理想的键合方式,从而提高动态水凝胶的稳定性、耐用性和自身的愈合力。总之,动态水凝胶现在主要处于实验研究阶段,应用到临床还需要很长的探索之路。其研制将逐步结合临床需求,完善无须任何手术即可在体内轻松形成的可注射水凝胶,开发用于靶向药物释放和组织工程的水凝胶等,从而辅助疾病的治疗,促进医疗事业的发展。

REFERENCES

- [1] SELIKTAR D. Designing cell-compatible hydrogels for biomedical applications[J]. Science, 2012, 336(6085): 1124-1128.
- [2] WANG H Y, HEILSHORN S C. Adaptable hydrogel networks with reversible linkages for tissue engineering[J]. Adv Mater, 2015, 27(25): 3717-3736.
- [3] GIM S, ZHU Y T, SEEBERGER P H, et al. Carbohydrate-based nanomaterials for biomedical applications[J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2019, 11(5): e1558.
- [4] RAHIMI M, NORUZI E B, SHEYKHSARAN E, et al. Carbohydrate polymer-based silver nanocomposites: Recent progress in the antimicrobial wound dressings[J]. Carbohydr Polym, 2020(231): 115696.
- [5] GONG H X, LI W N, SUN J L, et al. A review on plant polysaccharide based on drug delivery system for construction and application, with emphasis on traditional Chinese

- medicine polysaccharide[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022(211): 711-728.
- [6] WU Q N, LUO M, YAO X D, et al. Purification, structural characterization, and antioxidant activity of the COP-W1 polysaccharide from *Codonopsis tangshen* Oliv[J]. *Carbohydr Polym*, 2020(236): 116020.
- [7] MOHAMMED J K, MAHDI A A, AHMED M I, et al. Preparation, deproteinization, characterization, and antioxidant activity of polysaccharide from *Medemia argun* fruit[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020(155): 919-926.
- [8] VASVANI S, KULKARNI P, RAWTANI D. Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020(151): 1012-1029.
- [9] SENEL S, MCCLURE S J. Potential applications of chitosan in veterinary medicine[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(10): 1467-1480.
- [10] RAZMI F A, NGADI N, WONG S, et al. Kinetics, thermodynamics, isotherm and regeneration analysis of chitosan modified pandan adsorbent[J]. *J Clean Prod*, 2019(231): 98-109.
- [11] ZHANG T T, ZUO T, HU D N, et al. Dual physically cross-linked nanocomposite hydrogels reinforced by tunicate cellulose nanocrystals with high toughness and good self-recoverability[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(28): 24230-24237.
- [12] HEIDARIAN P, KOUZANI A Z, KAYNAK A, et al. Dynamic plant-derived polysaccharide-based hydrogels[J]. *Carbohydr Polym*, 2020(231): 115743.
- [13] KOWALSKI P S, BHATTACHARYA C, AFEWERKI S, et al. Smart biomaterials: Recent advances and future directions[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 4(11): 3809-3817.
- [14] SALUDAS L, PASCUAL-GIL S, PRÓSPER F, et al. Hydrogel based approaches for cardiac tissue engineering[J]. *Int J Pharm*, 2017, 523(2): 454-475.
- [15] XU Y S, LI Y S, CHEN Q M, et al. Injectable and self-healing chitosan hydrogel based on imine bonds: Design and therapeutic applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2198.
- [16] LI J, YU F, CHEN G, et al. Moist-retaining, self-recoverable, bioadhesive, and transparent *in situ* forming hydrogels to accelerate wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(2): 2023-2038.
- [17] LEI K, LI Z, ZHU D D, et al. Polysaccharide-based recoverable double-network hydrogel with high strength and self-healing properties[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(4): 794-802.
- [18] LI H B, CHENG F, WEI X J, et al. Injectable, self-healing, antibacterial, and hemostatic N, O-carboxymethyl chitosan/oxidized chondroitin sulfate composite hydrogel for wound dressing[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021(118): 111324.
- [19] LI Z Y, LIU L X, CHEN Y M. Direct 3D printing of thermosensitive AOP127-oxidized dextran hydrogel with dual dynamic crosslinking and high toughness[J]. *Carbohydr Polym*, 2022(291): 119616.
- [20] WU Y, WANG Y, LONG L Y, et al. A spatiotemporal release platform based on pH/ROS stimuli-responsive hydrogel in wound repairing[J]. *J Control Release*, 2022(341): 147-165.
- [21] YU S Q, WANG S, XIA L X, et al. Injectable self-crosslinking hydrogels based on hyaluronic acid as vitreous substitutes[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022(208): 159-171.
- [22] KIM I L, MAUCK R L, BURDICK J A. Hydrogel design for cartilage tissue engineering: A case study with hyaluronic acid[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(34): 8771-8782.
- [23] HE X R, WANG X X, FANG J C, et al. *Bletilla striata*: Medicinal uses, phytochemistry and pharmacological activities[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017(195): 20-38.
- [24] LIU J, WILLFÖR S, XU C L. A review of bioactive plant polysaccharides: Biological activities, functionalization, and biomedical applications[J]. *Bioact Carbohydr Diet Fibre*, 2015, 5(1): 31-61.
- [25] YANG L, HAN Z, CHEN C H, et al. Novel probiotic-bound oxidized *Bletilla striata* polysaccharide-chitosan composite hydrogel[J]. *Mater Sci Eng C*, 2020(117): 111265.
- [26] YAN J X, WANG Y, ZHANG X, et al. Snakegourd root/Astragalus polysaccharide hydrogel preparation and application in 3D printing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019(121): 309-316.
- [27] WANG Y, HAN Q Q, BAI F, et al. The assembly and antitumor activity of *Lycium barbarum* polysaccharide-platinum-based conjugates[J]. *J Inorg Biochem*, 2020(205): 111001.
- [28] BYKOV V J N, ERIKSSON S E, BIANCHI, et al. Targeting mutant p53 for efficient cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(2): 89-102.
- [29] XIONG L, LUO Q J, WANG Y, et al. An injectable drug-loaded hydrogel based on a supramolecular polymeric prodrug[J]. *Chem Commun*, 2015, 51(78): 14644-14647.
- [30] LIU J, QI C, TAO K X, et al. Sericin/dextran injectable hydrogel as an optically trackable drug delivery system for malignant melanoma treatment[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(10): 6411-6422.
- [31] MA Z H, YANG X, MA J, et al. Development of the mussel-inspired pH-responsive hydrogel based on *Bletilla striata* polysaccharide with enhanced adhesiveness and antioxidant properties[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021(208): 112066.
- [32] BRIGHAM M D, BICK A, LO E, et al. Mechanically robust and bioadhesive collagen and photocrosslinkable hyaluronic acid semi-interpenetrating networks[J]. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15(7): 1645-1653.
- [33] GARCÍA-FERNÁNDEZ L, OLMEDA-LOZANO M, BENITO-GARZÓN L, et al. Injectable hydrogel-based drug delivery system for cartilage regeneration[J]. *Mater Sci Eng C*, 2020(110): 110702.
- [34] SHOJARAZAVI N, MASHAYEKHAN S, PAZOOKI H, et al. Alginate/cartilage extracellular matrix-based injectable interpenetrating polymer network hydrogel for cartilage tissue engineering[J]. *J Biomater Appl*, 2021, 36(5): 803-817.
- [35] BLACKLOW S O, LI J, FREEDMAN B R, et al. Bioinspired mechanically active adhesive dressings to accelerate wound closure[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaaw3963.
- [36] CHEN G P, YU Y R, WU X W, et al. Bioinspired multifunctional hybrid hydrogel promotes wound healing[J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(33): 1801386.
- [37] LIANG Y Q, LI Z L, HUANG Y, et al. Dual-dynamic-bond cross-linked antibacterial adhesive hydrogel sealants with on-demand removability for post-wound-closure and infected wound healing[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(4): 7078-7093.
- [38] DENG A P, YANG Y, DU S M, et al. Preparation of a recombinant collagen-peptide (RHC)-conjugated chitosan thermosensitive hydrogel for wound healing[J]. *Mater Sci Eng C*, 2021(119): 111555.

收稿日期: 2022-10-04
 (本文责编: 曹粤锋)